

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 91

Travail du Service Hospitalier de Dermato-syphiligraphie
de l'Hôpital de l'Antiquaille

Les fonctions hépato-rénales au cours de l'acridinothérapie

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Décembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Victor VIDAL

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 21 Juillet 1907 à CARCASSONNE (Aude)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

**LES FONCTIONS HÉPATO-RÉNALES
AU COURS DE L'ACRIDINOTHÉRAPIE**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 91

Travail du Service Hospitalier de Dermato-syphiligraphie
de l'Hôpital de l'Antiquaille

Les fonctions hépato-rénales au cours de l'acridinothérapie

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Décembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Victor VIDAL

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 21 Juillet 1907 à CARCASSONNE (Aude)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILIARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	GATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TEILLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CHAMBON
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	CIBERT
MAZEL	DUFOURT	GATE	EPARVIER
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	GUILLEMINET
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REBATTU (Ch)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, président ; MOREL, assesseur :

DUFOURT et GATÉ, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE,

A MON PÈRE

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MES FRÈRES

A MES ONCLES ET TANTES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

*Professeur de Clinique
des maladies cutanées et syphilitiques
Officier de la Légion d'honneur*

Nous lui devons beaucoup dans notre formation dermato-syphiligraphique. Il nous fait l'honneur aujourd'hui de présider notre jury de Thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GATÉ

Professeur Agrégé à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Il fut notre premier maître en dermatosyphiligraphie, et la cordialité de son accueil contribua beaucoup à nous faire aimer cette science. Inspirateur de cette thèse, nous le prions de croire à nos respectueux et sincères remerciements.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL-JEAN MICHEL

Ancien Interne des Hôpitaux

Nous tenons à lui exprimer notre vive reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé. Il nous a patiemment guidé et contrôlé dans la rédaction de ce travail et n'a ménagé pour nous aider ni son temps, ni sa peine.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE TOULOUSE ET DE LYON

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ MILITAIRE

LES FONCTIONS HÉPATO-RÉNALES AU COURS DE L'ACRIDINOTHÉRAPIE

Introduction

Nous tenons, dès le début de ce travail, à bien préciser dans quel esprit nous l'avons abordé. Notre intention, à aucun moment, n'a été d'apporter une nouvelle contribution aux résultats thérapeutiques, favorables ou non, de l'acridinothérapie.

Depuis 1918, avec les travaux de Davis et Harrel, sur la valeur antiseptique du jaune d'acridine, mais surtout depuis les années suivantes, au cours desquelles les sels d'acridine se sont acquis une place importante parmi les médications antiinfectieuses et antigonococciques, le nombre des publications parues est considérable.

En France, en particulier, M. Jausion et ses élèves ont contribué pour une très large part à la mise au point de cette nouvelle méthode dans le traitement de la blennorragie et de ses complications. Cependant, lorsqu'on parcourt la littérature à ce sujet, qu'il s'agisse de la gonacrine ou de la tryptaflavine, on est surpris de constater combien peu d'auteurs se sont

posé la question de la toxicité même de ces substances. Certes, de çà de là, à propos de tel ou tel incident ou accident, il est possible de rencontrer une appréciation sur la tolérance par les malades de cette médication, mais aucune étude méthodique, soit expérimentale, soit clinique, n'a vraiment paru sur la question. Seuls les résultats thérapeutiques semblent avoir retenu l'attention des chercheurs. Et cependant la gonacrine était loin d'avoir auprès de tous les médecins la réputation d'une substance anodine. Ici ou là en pratique courante il était observé des complications diverses soit au niveau de la peau, soit au niveau du foie ou du rein. Ces faits, peut-être plus fréquents que pourrait le laisser supposer la rareté des cas publiés, entretenaient et entretiennent encore, chez nombre de praticiens une appréhension vis-à-vis des sels d'acridine ; si celle-ci, comme nous le pensons est pour le moins excessive, les malades se trouvent privés à tort des bienfaits d'une thérapeutique parfois remarquable. D'ailleurs des publications récentes à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris faites dans les séances du 21 novembre 1930, du 5 décembre et du 12 décembre 1930 sont venues souligner de façon particulièrement éclatante, les dangers auxquels pouvait exposer l'acridinothérapie. C'est pourquoi, l'idée nous est venue, de contrôler de façon minutieuse, chez des malades soumis à cette thérapeutique le fonctionnement hépato-rénal, qui semble être la source de ses complications les plus redoutables.

Les travaux expérimentaux tout récents de Liengme, de MM. Levrat et Badinand à Lyon, nous ont également

suggéré cette étude. C'est donc à ce seul point de vue que nous placerons tout au long de cette thèse, laissant délibérément de côté tant les autres complications que les résultats que nous avons pu obtenir. Nous n'avons pas, certes, la prétention d'avoir même dans ce domaine limité épuisé la question ; mais peut-être cependant avons-nous pénétré de façon un peu plus intime, à l'aide de quelques investigations simples, dans cette étude de la tolérance des sels d'acridine par le foie et par le rein. Les premiers résultats que nous apportons feront tomber peut-être chez certains la prévention pouvant exister contre les sels d'acridine, qui font figure encore d'une thérapeutique audacieuse ne devant être mise en œuvre qu'avec la plus grande circonspection.

Ce travail a été réalisé dans le service de notre maître, M. le Professeur Gaté, qui nous a fourni l'idée première. Il nous a guidé avec beaucoup de bienveillance dans son élaboration. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude. Nous remercions aussi M. le Docteurourniaire d'avoir eu l'amabilité de nous fournir quelques observations qui ont donné plus d'ampleur à notre thèse.

CHAPITRE PREMIER

Histoire des accidents hépato-rénaux relevés en clinique

Avant d'aborder l'étude des cas personnels, qui formeront la partie originale de cette thèse, nous tenons à donner dans ce chapitre, un rapide aperçu des accidents hépatiques ou rénaux dont nous avons pu trouver la relation dans la littérature médicale.

D'ailleurs la bibliographie ne nous a pas permis une récolte très fructueuse d'accidents hépatiques ou rénaux de l'acridinothérapie.

La première observation en date est celle de Willich qui, dans une fièvre puerpérale, injecte 1 cgr. 5 de trypaflavine par kilogramme tous les deux jours. Après la septième injection (en tout 10 centigrammes par kilogramme) il observe de la cylindrurie et la mort survient. Mais la gravité de la maladie locale empêcha d'incriminer à coup sûr la trypaflavine dans la genèse de ces accidents.

Mark et Olesker ayant injecté par erreur à un jeune

homme 3 cgr. 5 par kilogramme en une fois, virent leur malade si intoxiqué qu'il faillit mourir et l'impression des auteurs fut qu'ils avaient atteint la dose limite.

Il faut ensuite arriver jusqu'en 1930 avant de trouver relatés d'une façon précise des accidents nets ayant intéressé le fonctionnement du rein et du foie. Une série d'observations furent publiées en France, principalement dans les *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*.

MM. Ch. Richer et Couder apportent deux cas où le rôle de la toxicité de la tryptaflavine paraît indiscutable:

Obs. I. — Mlle B..., 30 ans, entre dans leur service, le 25 avril 1930, pour toux, dyspnée, point de côté et fatigue générale, ayant débuté trois jours auparavant, sans antécédents notables.

A l'examen, lors de son entrée, on se trouve en face d'une malade assez déprimée, mais dont l'état général n'a rien d'alarmant.

Toutes les méthodes de diagnostic mises en jeu nous permettent d'écarter toute idée d'affection pleurale, de suppuration pulmonaire, de septicémie et de nous en tenir au diagnostic de bronchite aiguë non spécifique, malgré la fièvre élevée et persistante, diagnostic que confirme l'examen négatif des autres organes. Notons l'absence d'albuminurie. Le dosage d'urée sanguine n'a pas été fait, car il n'existait aucun signe d'azotémie.

Le 1^{er} mai, première injection de tryptaflavine, 20 cc. à 1 0/0. L'injection est bien tolérée, on la répète 5 jours suivants, de telle sorte qu'en 6 jours la malade a pris 2 cc. 6 de tryptaflavine par kilogramme.

A part une escarre du bras droit, la courbe thermique baisse, les signes de bronchite s'atténuent.

Le 9 mai, rétention d'urines complète. Deux cathétérismes ramènent 600 cc. d'urine dans laquelle on trouve une grande quantité d'albumine.

Brusque aggravation de l'état général. L'oligurie est très marquée le 10 mai, on retire 250 grammes d'urine. La diurèse remonte à 500 le 11 mai. L'albuminurie persiste. Les vomissements fréquents, la diarrhée profuse affaiblissent la malade qui présente pendant deux jours un subictère vespéral.

Le 16 mai, une crise urinaire se produit et 2 litres d'urine sont émis dans les 24 heures. Elles contiennent 0 gr. 10 d'albumine, 15 gr. 37 d'urée et 15 gr. 80 de chlorure par litre.

Le 19 mai, quelques traces d'albumine. Le 4 juin, elle a totalement disparu.

Un dosage d'urée, le 18 juillet, a donné le chiffre de 0,28. Toute albuminurie avait disparu. Il convient d'insister sur cette absence totale de séquelles après une urémie suraiguë brutale constituée surtout par des troubles digestifs. Le rôle de la trypaflavine dans cette azotémie aiguë semble indiscutable. Il ne s'agissait en somme que d'une bronchite, tout au plus d'une congestion pulmonaire. « La courte durée de l'épisode, conclut M. Ch. Richet, ne nous permet pas de retenir l'hypothèse d'une néphrite infectieuse associée. La seule thérapeutique employée a été la trypaflavine. Aucune autre intoxication ne peut être en cause. »

Dans cette première observation le rôle toxique des sels d'acridine semble manifeste étant donné l'âge et l'état antérieur du sujet.

OBSERVATION II. — La malade, âgée de 48 ans, entre le 11 juin 1920, salle Merklen, pour des arthralgies siégeant aux chevilles, aux genoux et aux coudes. La température est à 39°.

Elle présente des phénomènes entourés qui consistent en trois ou quatre placards d'un rouge vif, siégeant à la cuisse, au bras et au dos.

Ce sont des nodosités sous-cutanées, dures, douloureuses, à la pression au niveau desquelles la peau, quoique rouge, ne présente pas d'altération. Il ne s'agit donc ni d'anthrax, ni d'érysipèle. On ne trouve pas d'adénopathie. Pas de glycosurie, pas d'albuminurie.

Le 16 juin, l'hémoculture est positive et donne du staphylocoque doré. Les arthralgies ont disparu. Deux nodules cutanés ont subsisté et suppuré. Le pus retiré par ponction contient du staphylocoque doré. Ce germe est également trouvé dans les urines. Le caractère positif de l'hémoculture nous surprend, car le tableau clinique n'est pas celui d'une septicémie. La fièvre est modérée et nullement oscillante ; la malade n'a pas de frissons, sa langue est humide, la rate n'est pas perceptible. Pas de signe d'endocardite.

Le 18 juin, on fait une injection intraveineuse de 20 cc. de trypaflavine. Aucun choc, aucune réaction pénible n'est notée.

Le 19 juin, à 9 heures du matin, on injecte sous la peau 1 cc. 1/4 de propidon. Aucun choc n'est noté, l'élévation thermique consécutive est peu accentuée. Ce même jour, examinant les urines émises la veille, c'est-à-dire avant l'injection de propidon qui, par conséquent, ne pourra être mise en cause, on constate une albuminurie très nette qui n'a pas été dosée, mais qui était de l'ordre de 50 centigrammes.

Le taux des urines tombe brusquement de 600 cc. les jours précédents, à 125 cc. d'urine trouble dans les 24 heures. Le 20 juin apparaît un érythème solaire acridinique de la face et de l'avant-bras droit dû à ce que la malade a entr'ouvert une fenêtre située près de son lit. De grosses phlyctènes se forment. L'état général s'aggrave les jours suivants, bien que la température se soit abaissée légèrement à la suite de l'incision des deux abcès sous-cutanés du dos et ne dépasse guère 38°.

Le taux des urines est de 125 gr. le 10, 140 le 21, 175 le 22.

L'état des fonctions rénales, le 23 juin, est le suivant : le taux des urines est remonté à 250 cc. ; albuminurie, 0 gr. 50.

L'azotémie, malgré le régime lacté depuis huit jours, est de 2 gr. 85 0/00. La tension artérielle, jusqu'alors de 12,9, est de 14,10 malgré l'affaiblissement de l'état général. Somme toute, à ce moment, la malade est bien plus une urémique qu'une infectée. Elle éprouve un état nauséux permanent et la diarrhée profuse rappelle trait pour trait la prédominance digestive déjà notée dans l'observation précédente.

On assiste à l'aggravation progressive parallèlement à l'augmentation de l'azotémie. Le 27 juin, la malade est prostrée, subdélirante, sa langue est rôtie, la diarrhée est profuse et sanglante. On ne constate ni vomissements, ni œdèmes, ni soubressauts tendineux, ni myosis, ni Cheyne-Stokes. Mais le dosage d'urée sanguine est de 4 gr. 85 par litre. Le 28 juin la malade est dans un état de torpeur allant jusqu'au coma et la mort survient dans la journée.

MM. Ch. Richet et Couder pensent que l'interprétation du rôle exact qu'a joué l'unique injection de trypaflavine est, certes, plus délicate que dans le premier.

Tout d'abord, il s'agissait d'une septicémie avec hémoculture positive et présence de staphylocoques dorés dans les urines, on pourrait attribuer l'azotémie et l'oligurie soit à une localisation rénale de la staphylococcie, ce qui paraît peu vraisemblable, soit à la toxi-infection générale de l'organisme.

« Mais comment expliquer cette aggravation brutale au cours d'une septicémie dont l'allure était subaiguë, dont les localisations étaient peu dangereuses et quoique de mauvais pronostic ne faisaient pas prévoir une évolution aussi rapide, demandent ces au-

teurs ? Les lésions staphylococciques ne suffisaient pas à entraîner la mort. »

On ne peut incriminer les injections de Propidon. Oligurie et albuminurie ont précédé le temps normal de réaction au vaccin dont les injections ont été bien tolérées.

Enfin, on pourrait se demander si l'érythème solaire acridinique, n'a pu déclancher le processus rénal que l'on observe souvent dans ces cas, ce qui, d'ailleurs resterait encore à la charge de la tryptaflavine ? Cet érythème était peu étendu en surface, il a guéri rapidement.

Ces auteurs pensent donc que l'injection de tryptaflavine, même à faible dose, a sinon provoqué, du moins facilité l'urémie.

Les communications de MM. Ch. Richet fils et Couder, présentant les deux cas d'azotémie grave que nous venons de rapporter à la suite d'injections intraveineuses de tryptaflavine forcèrent MM. Brulé et Lenègre à se demander si ce médicament, qui leur semble si utile, ne présente pas des inconvénients et rend ainsi désirable la publication des cas qui peuvent permettre d'étudier ce problème.

Deux fois seulement, parmi les nombreux typhiques chez lesquels, depuis cinq ans, ils ont utilisé la tryptaflavine, une azotémie élevée a pu être observée, dans la genèse de laquelle on pourrait incriminer l'action toxique de ce médicament.

Ils ont suivi le premier cas à l'hôpital Cochin : l'observation peut se résumer ainsi : « Il s'agit d'un enfant de quinze ans, atteint d'une fièvre typhoïde

qui semble de moyenne intensité. Il reçoit en cinq jours, quatre injections de 0 gr. 20 de trypaflavine. La température s'abaisse à 37° et demeure ensuite entre 38° et 38°5 jusqu'à la mort. Mais la gravité de l'état général fait rechercher l'azotémie, dont le rôle hypothermisant est bien connu depuis les travaux du Professeur Lemierre et de ses collaborateurs. Ils trouvent une azotémie de trois grammes et le petit malade succombe dans la torpeur. Un tel cas est évidemment très troublant et le rôle nocif de la trypaflavine y peut paraître évident, d'autant plus que l'enfant ne semblait présenter aucune atteinte rénale antérieure.

Ces auteurs ont pu déceler un autre cas d'azotémie chez un typhique, qui avait reçu de petites doses de trypaflavine : « K... (Kral), entre le 24 avril à l'hôpital Cochin. Sa température est de 40° avec langue sèche et rôtie. Sa maigreur est extrême. Une hémoculture pratiquée aussitôt décèlera la présence du bacille d'Eberth. D'ailleurs la splénomégalie, les taches rosées, la diarrhée imposent le diagnostic de fièvre typhoïde extrêmement sévère. Les 24 et 26 avril, la malade reçoit une injection intraveineuse de 0 gr. 20 de trypaflavine. Le lendemain de la deuxième injection, la température tombe à 37°6, mais la quantité des urines, qui était de 1 litre les jours précédents s'abaisse à 250 grammes. Les urines n'ont jamais contenu, et ne contiendront pas jusqu'à la mort, d'albumine, ni de cylindres. L'urée sanguine atteint 1 gr. 95. On cesse les injections de trypaflavine. La fièvre remonte à 39° et la quantité des urines en 24 heures s'élève à 1 litre jusqu'à la mort. Celle-ci

survient le 2 mai, dans le tephos avec diarrhée abondante, et hypotension persistante à 10-5. »

Le rôle nocif de la trypaflavine est dans ce cas, beaucoup moins évident. Il s'agissait d'une dothiéntérie d'emblée très grave, chez un sujet extrêmement cachectique. Le malade ne reçut que de faibles doses de trypaflavine (deux injections de 0 gr. 20) et son azotémie demeura relativement faible, à 1 gr. 95. Il succomba bien plus à l'infection éberthienne qu'à l'azotémie. Cependant, il est très intéressant de noter une diminution brusque, mais très transitoire, des urines après la seconde injection de trypaflavine.

La difficulté d'interprétation des cas semblables à ceux rapportés par MM. Brulé et Lenègre c'est que, tout comme la trypaflavine, la septicémie éberthienne est capable de provoquer des néphrites azotémiques. Pour rares qu'elles soient, ces néphrites azotémiques de la fièvre typhoïde sont actuellement connues et une revue d'ensemble en a encore été faite par MM. Lermierre et Cattani; certains auteurs et, entre autres, le Professeur Roch (de Genève), font intervenir l'excès de désassimilation azotée, mécanisme que nous avons vu déjà invoqué dans l'azotémie expérimentalement provoquée par la trypaflavine (Travaux de MM. Levrat, Badinand, Ch. Richet, Couder). Ceci montre combien est délicate l'interprétation des deux cas de MM. Brulé et Lenègre.

Les recherches expérimentales de MM. Levrat, Badinand, Ch. Richet et Couder éclairent le problème en prouvant l'action nocive de la trypaflavine sur le rein.

MM. Brulé et Lenègre pensent donc que l'infection éberthienne pouvant à elle seule provoquer l'azotémie et, d'autre part, la trypaflavine pouvant, elle aussi, provoquer expérimentalement la néphrite azotémique, il est actuellement logique de penser que les deux causes d'azotémie peuvent cumuler leurs effets chez les typhiques traités par la trypaflavine.

Ces auteurs concluent ainsi leur exposé : « Doit-on, par suite, abandonner l'emploi de la trypaflavine, et chez les typhiques et chez les autres malades ? Nous ne le croyons pas, car nous avons utilisé ce médicament chez de nombreux typhiques avec succès et sans inconvénients, Il importe, quand on l'emploie, de surveiller systématiquement le taux de l'urée sanguine, et cela en l'absence même de toute anomalie du syndrome urinaire puisque des azotémies élevées peuvent apparaître sans oligurie, sans albuminurie, sans cylindrurie.

Dans le *Progrès Médical* du 14 mars 1931, Elie Achitov (de Constantinople), rapporte un cas d'urémie trypaflavinique :

« Au cours d'une infection, dont à aucun stade de la maladie on n'a pu identifier le germe causal, sans localisation évidente, en dehors d'une certaine atteinte possible du foie, apparaissent des vomissements symptomatiques d'une urémie aiguë atteignant le taux de 1,04 gr. et dont l'origine première semble en corrélation étroite avec les piqûres de trypaflavine. Celle-ci faite à la dose de 0 gr. 20 par jour correspond, par rapport au poids de 60 kilogrammes du malade, au taux d'environ 0,003 gr. par kilogramme de poids.

Comme on le voit nous sommes bien loin de la dose limite de 1 centigramme par kilogramme. D'autre part, si on totalise les 6 piqûres faites du 25 au 30 juin, on obtient la dose de 0 gr. 90 de produit actif, ce qui ne nous semble pas excessif. Remarquons que, si on a été obligé de doubler la dose de 5 centigrammes, c'était parce que le résultat se faisait attendre. Néanmoins la chute thermique avec des doses plus fortes n'a été que passagère et l'infection un moment arrêtée, reprit son cours tout de suite après, atteignant son acuité le treizième jour qui suivit la cessation du traitement. Ces considérations nous semblent dignes de remarque, car d'une part le médicament ne semble pas aussi inoffensif qu'on tendait à l'admettre et, d'autre part, son action sur l'infection peut parfois n'être que momentanée, et on n'a certes pas le droit de viser obstinément à l'extinction de l'infection en perdant de vue qu'à des doses répétées, la trypaflavine accumule ses effets nocifs et aboutit ainsi à bloquer les reins. Cette filiation de cause à effet nous semble évidente dans cette observation.

Malheureusement l'ignorance dans laquelle nous sommes de l'état des urines du malade dans le cours de la maladie, ne nous permet pas d'avancer la moindre conjecture, quant à la pathogénie de cette urémie. Au demeurant, il nous paraît plus que vraisemblable d'attribuer au sel d'acridine, l'urémie qui s'objectiva par les vomissements dont l'apparition coïncide avec l'inhibition de l'organisme par la drogue. Cette urémie prit fin avec l'éclaircissement des téguments et des urines. Pour nous il nous semble difficile de dou-

ter de son rôle déterminant dans l'élévation de l'urée sanguine. »

Bien qu'il manque à cette observation beaucoup d'épreuves de laboratoire nécessaires pour affirmer le rôle déterminant de la trypaflavine dans l'urémie survenue chez le malade qui en fait l'objet, la coïncidence de ses premiers signes avec l'injection de trypaflavine est en faveur de l'opinion émise par son auteur. Il semble qu'on doive s'y rallier.

MM. René Benard et M. Tassin apportent à la séance du 12 décembre 1930 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un cas d'ictère grave après injection de dérivé acridinique : en résumé il s'agit d'un sujet dans la force de l'âge, atteint d'endocardite maligne subaiguë à forme prolongée, contrôlée bactériologiquement. Il a reçu une seule injection de 0,20 centigrammes de trypaflavine ; celle-ci a suffi pour déterminer presque immédiatement une insuffisance hépatique suraiguë avec manifestations de purpura cutané et viscéral et a abouti à la mort en trois jours et demi.

Ces auteurs admettent qu'il y a une relation directe de cause à effet entre la médication utilisée et les accidents survenus.

Il paraît difficile d'admettre qu'un ictère grave comme celui-ci évoluant en trois jours sur un organisme qui n'en avait jusque-là pas présenté la moindre trace, et cela immédiatement après une injection, ne soit qu'une évolution normale de la maladie et n'ait aucun rapport avec la toxicité du produit.

« Dans ces conditions que fallait-il incriminer, le médicament ou le terrain ?

« Notre enquête a porté en premier lieu sur le médicament. Cinq cas de septicémie étaient traités à Paris par des injections de trypaflavine provenant de la même série que le produit que nous avons employé. Pas plus dans les jours précédents que dans les jours suivants, les médecins qui employaient alors ce médicament, n'observèrent le moindre incident.

« Restait la question du terrain. Mais de ce côté, toutes les publications antérieures affirmaient que ce médicament est anodin. D'autre part, rien dans l'examen de notre malade ne permettait de déceler le moindre signe qui put faire penser à l'existence d'une déficience hépatique. »

Ces auteurs, recherchant dans les publications médicales antérieures des cas relatant des accidents semblables au leur, ne trouvèrent qu'une observation, celle de Willisch qui dans une fièvre puerpérale fait huit injections quotidiennes à 0 gr. 015 par kilogr. pendant une semaine. La malade meurt : à l'autopsie on constata un foie jaune atrophique, des reins en dégénérescence graisseuse.

L'auteur n'attribue pas ces lésions à la médication.

Devant la pauvreté numérique des incidents ou des accidents dont nous rapportons l'histoire, il est permis de se demander si l'appréhension qu'ont beaucoup de médecins au sujet de l'acridinothérapie est justifiée. Toutefois il n'est pas impossible de supposer que maints accidents ou incidents relevés par certains auteurs dans leur pratique, n'aient pas mérité à leurs yeux une publication et que de ce fait le passif de l'acridinothérapie s'en soit trouvé quelque peu allégé.

Ainsi le Docteur Gaté, sans avoir pu nous donner de ses deux cas une observation détaillée, a le souvenir précis de deux jeunes malades de sa pratique personnelle, atteints de blennorrhagie aiguë, traités par la gonacrine et chez qui on assista à un ictère assez tenace avec asthénie et malaises généraux très marqués. Dans ces deux cas il s'agissait de sujets qui, par ailleurs étaient des hépatiques ; ce qui vient à l'appui des idées que nous défendons dans cette thèse.

CHAPITRE II

Recherches expérimentales récentes à propos de la toxicité de la trypaflavine

Comme nous l'avons déjà signalé dans notre introduction, les recherches expérimentales sur les sels d'acridine n'ont guère préoccupé les chercheurs jusqu'à ces dernières années. Cette étude semble d'autant plus justifiée que la clinique offre des cas infiniment complexes (les septicémies par exemple), dans lesquels il est difficile de faire le départ entre les accidents hépatiques et rénaux relevant des sels d'acridine ou de la toxi-infection qu'ils sont destinés à combattre. Beaucoup de malades d'ailleurs, lorsqu'apparaissent les accidents n'ont pas toujours été antérieurement examinés de façon minutieuse au double point de vue qui nous occupe. Des tares antérieures peuvent les rendre plus fragiles vis-à-vis de cette médication. Seule l'expérimentation chez l'animal peut permettre de préciser les conditions mêmes dans lesquelles apparaît

l'intolérance. Seule également elle rend possible, par la répétition des injections et l'atteinte de doses progressivement élevées, de fixer les règles qui président à l'accumulation du produit. Enfin, et c'est là une supériorité de l'expérimentation, elle autorise des vérifications histo-pathologiques fort heureusement exceptionnellement réalisables en clinique. Pour toutes ces raisons, l'étude expérimentale du produit s'imposait sous réserve, bien entendu, de ne pas vouloir en tirer des conclusions hâtives et de faire appel dans un deuxième temps à une confrontation avec ce que peuvent apporter des recherches.

La toxicité de la trypaflavine pour les reins et pour foie a été à peu près entièrement méconnue par les auteurs qui ont étudié l'action pharmaco-dynamique de ce produit.

Lenz qui a étudié l'action expérimentale de la trypaflavine et de trois autres composés de l'acridine a fait cette étude surtout au point de vue physiologique. Il considère que la trypaflavine a avant tout une action paralysante s'exerçant d'abord sur les centres respiratoires, puis sur les centres cardiaques. Il ne s'est pas attaché à l'étude histo-pathologique et il écrit simplement, en passant très vite, qu'il n'a constaté aucune lésion macroscopique ou microscopique des différents organes. Cette erreur, au point de vue de la constatation des lésions histo-pathologiques, est peut-être due au fait que Lenz a étudié surtout l'action toxique immédiate de l'injection.

Liengme, expérimentant chez le cobaye, a constaté

dans les intoxications suraiguës des lésions diffuses et en particulier des lésions de glomérulo-néphrite intense. Cet auteur résume ainsi ses expériences : « Sur plusieurs cobayes injectés par voie sanguine ou par la voie péritonéale nous constatons :

« 1° Qu'aucun cobaye ne supporte des doses de trypaflavine supérieures ou égales de 0,02 gr. de poids vif. Le rapport entre la dose maximum tolérée par le cobaye serait donc non pas de 1/10 mais au maximum de 1/2.

« 2° Qu'aucun rat injecté par la voie péritonéale ne supporte des doses de trypaflavine égales ou supérieures à 0,05 gr. par kg. Les doses de 0,04 gr. sont bien tolérées. Nous dirons donc que chez le rat le même rapport est de 1/4.

Dans les intoxications suraiguës nos cobayes sont morts avec des lésions hépatiques profondes et de glomérulo-néphrite intense. La congestion des organes est extrême, on note la présence d'un précipité fin, vraisemblablement de trypaflavine dans les tubuli contorti rénaux, les glomérules et l'anse de Henle. La zone des pyramides de Malpighi ne présente ni lésions, ni congestions, ni précipité. On constate de même ce précipité dans le foie, dans les cellules alvéolaires pulmonaires, dans le réticulo endothélium de divers organes. Les amas lymphoïdes pulmonaires et les ganglions lymphatiques bronchiques paraissent déshabités par les lymphocytes comme dit Dustin. Dans les cas qui ont survécu un nombre d'heures suffisant pour permettre une évolution des lésions, on constate, après les injections intra-péritonéales, des nécroses du foie

autour des veines sus-hépatiques, nécroses très étendues ayant tué toutes les cellules de la région.

Pour cet auteur la dose utile optima, celle de 0,01 gr. par kgr utilisée par les cliniciens, est très vraisemblablement très rapprochée de la dose maxima tolérée qui chez le cobaye, selon ses expériences, est légèrement inférieure à 0 gr. 02. Il lui paraît admissible que les maladies qui attaquent la cellule rénale et hépatique abaissent le taux de cette dose.

Paradis, dans un article récent où il se place surtout au point de vue clinique, ne signale aucune atteinte rénale dans l'intoxication expérimentale par la tryptaflavine, il parle seulement d'une albuminurie transitoire constatée chez le lapin.

MM. Ch. Richet et Couder reprennent à propos de leurs observations cliniques l'étude expérimentale de la tryptaflavine. Ces auteurs étudient d'une part la dose toxique immédiate et de l'autre la dose urémigène. Nous ne retiendrons que ce qui concerne cette dernière.

Ces auteurs ont recherché la dose toxique tardive urémigène chez la souris, qui ne tolère que des doses très faibles, ils n'ont observé aucune apparence de maladie et l'examen histologique des reins prélevés n'a montré aucune lésion. D'ailleurs, cet animal ne se prête guère à l'étude biologique.

Ils ont expérimenté principalement sur le lapin. Ils ont injecté la tryptaflavine par voie intraveineuse en fractionnant les doses en plusieurs jours lorsque la dose à injecter dépassait 2 centigrammes par kilogramme.

Deux séries d'animaux ont été injectés avec les mêmes échantillons prélevés à six semaines d'intervalle. Il leur a semblé que les premiers de ces échantillons étaient plus toxiques que les deuxièmes à l'inverse de ce qu'ils avaient observé pour la toxicité immédiate. Avec la première série d'échantillons tous les lapins ont eu une augmentation d'urée sanguine.

Avec la première série d'échantillons MM. Ch. Richet et Couder ont expérimenté chez deux lapins qui étaient suspects de tare rénale antérieure ayant reçu cinq semaines auparavant des injections d'arsénobenzol. L'un avait un taux d'urée sanguine assez fort, 0 gr. 44. Il est passé à 0 gr. 80 après une injection de 1 centigramme par kilogramme. Cette rapide réaction à une dose très faible montre bien l'importance des fragilités rénales antérieures.

Avec la deuxième série d'échantillons les chiffres d'urée sont faibles, malgré le taux élevé des doses utilisées et ces derniers n'ont été obtenus qu'avec des doses très élevées. Autrement dit ce deuxième échantillon de trypaflavine semble beaucoup moins néphrotoxique que le premier.

Les lésions histologiques observées par eux sont faibles chez la souris. Chez le lapin sacrifié trois jours après injection de trypaflavine, en pleine azotémie, l'examen des coupes histologiques montre surtout de la congestion des glomérules et un certain degré de cytolysé des tubes contournés attestant une ébauche de néphrite dégénérative. Mais, somme toute, les lésions observées étaient beaucoup moins marquées que ne l'attendaient ces auteurs.

MM. Levrat et Badinant à Lyon ont fait une étude expérimentale de la toxicité de la trypaflavine en se plaçant chez l'animal dans les conditions tout à fait voisines de celles où l'on est placé en clinique.

Ils ont employé la trypaflavine Bayer en solution à 1,8 %, titrée par M. le Professeur Meyer, de Dijon.

Ces auteurs voulant rester dans les conditions les plus proches possible de la pratique courante, ont uniquement utilisé la voie intraveineuse.

Au début ces injections ont été répétées tous les deux jours, mais les premiers résultats expérimentaux ayant montré que la trypaflavine avait surtout une action toxique retardée, ils ont fait de préférence une seule injection du produit chez le même animal. C'est uniquement pour les petites doses qu'ils ont eu recours aux injections multiples.

Les premiers animaux injectés les ont guidé dans l'orientation de leurs recherches. Ils ont constaté chez eux que la trypaflavine avait une action toxique retardée, que la mort survenait brusquement après une période de latence à peu près complète de quatre à sept jours. Cette action toxique retardée, certains caractères cliniques de l'intoxication et en particulier l'existence d'un amaigrissement rapide et d'une diarrhée abondante, la présence enfin de lésions histologiques constantes et importantes des reins les ont conduits à rechercher l'azotémie.

Ayant découvert l'existence d'une azotémie élevée à la période terminale de l'intoxication, ils ont expérimenté sur une nouvelle série de lapins en portant surtout leur attention sur l'appareil urinaire et ils

ont systématiquement pratiqué chez ces animaux les examens suivants :

1° Dosages répétés de l'urée du sang ;

2° Examen des urines avec mesure de la diurèse quotidienne, recherche de l'albumine dans les urines, dosages d'urée dans les urines, recherche de la tryptaflavine au moyen de la fluorescence aux rayons ultra-violet ;

3° Pesées régulières des animaux en expérience ;

4° Enfin l'examen anatomo-pathologique macroscopique et microscopique soigneux des différents organes prélevés et fixés immédiatement après la mort. Leurs examens ont porté avec une attention particulière sur les reins, le foie, les muscles striés, les muscles lisses, le myocarde.

Ils ont obtenu un coefficient de toxicité dont les chiffres sont voisins de ceux obtenus précédemment par les différents auteurs.

Quatre lapins, ayant reçu une injection isolée de 0,03 cgr. de tryptaflavine par kilogramme par voie intraveineuse, sont morts dans un délai de cinq à sept jours ; un seul a survécu à l'injection de la même dose.

Tous les lapins ayant reçu une injection isolée de 0,01 cgr. par kilogramme, ont survécu.

Indiquons, à titre de comparaison, que les doses couramment employées en clinique, sont de 0,10 à 0,20 cgr. par injection, soit environ $1/6^e$ à $1/3^e$ de centigramme par kilogramme. Mais les Allemands préconisent l'emploi de doses beaucoup plus fortes allant jusqu'à 0,01 cgr. par kilogramme par injection. On voit donc qu'il y a une marge très étroite entre les

doses maxima recommandées chez l'homme et les doses mortelles chez le lapin.

Ces auteurs donnent une étude clinique et chimique détaillée de l'intoxication :

« 1° Intoxications aiguës mortelles. Immédiatement après l'injection d'une dose élevée de trypaflavine (0,02 ou 0,03 par kilogramme), on voit le produit diffuser dans l'organisme et en quelques secondes les conjonctives, l'oreille du côté opposé à l'injection, sont fortement imprégnées du colorant.

Dans les minutes qui suivent l'injection, on voit souvent des manifestations de choc. Le lapin se couche sur le côté, a une respiration rapide et superficielle, il évacue son intestin.

Le lapin se remet très vite de ses accidents de choc et pendant une période de quelques jours, il se présente avec une apparence normale et, en particulier, il continue à manger comme habituellement. Ceci n'est qu'une phase latente, car on peut déjà mettre en évidence les symptômes de la néphrite azotémique aiguë qui va tuer le lapin en quelques jours.

L'azotémie, suivie régulièrement, augmente en effet très vite. De 0,39 avant l'injection, nous l'avons vue dans un cas monter à 0,49 trois heures après, à 1 gr. 50 quatorze heures après.

Habituellement elle atteint un taux voisin de deux grammes, quarante-huit heures après l'injection.

Le chiffre de la diurèse, le chiffre de l'urée urinaire sont normaux. L'élimination uréique journalière est ainsi approximativement la même que chez un lapin normal. Les urines contiennent toujours un très gros

disque d'albumine. La mort survient habituellement brusquement au bout du délai de quatre à sept jours, elle peut toujours être prévue par le chiffre élevé de l'azotémie. »

« 2° Intoxications évoluant vers la guérison. Nous en avons observé un cas au cours d'injections à 0,02 cgr. et trois cas au cours d'une intoxication à 0,01 cgr. par kilogramme. Chez ces lapins l'azotémie monte à 0 gr. 5 ou 2 grammes, en quatre ou cinq jours pour redescendre progressivement à un taux normal dix à quinze jours après l'injection. Les urines contiennent passagèrement de l'albumine pendant toute la période de l'azotémie. Il y a un amaigrissement passager de 100 à 200 grammes, le lapin reprenant rapidement son poids normal lorsque l'azotémie disparaît. L'élimination urinaire de la tryptaflavine dure dix à quinze jours. »

Ces auteurs dans deux cas ont réalisé l'intoxication chronique d'une durée de 25 à 30 jours, avec évolution vers la mort.

L'étude anatomique des lésions leur a révélé des reins un peu gros dont la corticale est décolorée. Le foie, le cœur, les poumons, sont macroscopiquement d'apparence normale.

L'examen histologique leur a montré des lésions considérables des reins. Celles-ci revêtent le type de la néphrite épithéliale toxique, de la néphrose des Allemands. On observe, en effet, des cylindres extrêmement nombreux dans les tubes urinaires : Il y a des lésions considérables de dégénérescence des cellules épithéliales des tubes contournés, qui par place ont

entièrement disparu. Par contre, les glomérules sont habituellement normaux et il n'y a pas de réaction inflammatoire interstitielle.

« Les lésions histologiques du foie demanderaient à être étudiées d'une façon plus complète que nous ne l'avons fait jusqu'ici, disent ces auteurs. En tout cas elles sont minimales. » De ce côté les recherches de Liengme ont montré comme nous l'avons vu plus haut que la trypaflavine était un poison du parenchyme hépatique.

En résumé, si on rapproche les faits cliniques rapportés dans le chapitre précédent des faits expérimentaux relatés dans celui-ci, on trouve entre eux, dans une certaine mesure tout au moins, une certaine analogie.

En réalité, en clinique on n'observe que très rarement des lésions rénales graves au cours des traitements par la trypaflavine. Mais il est certaines circonstances qui peuvent les favoriser. Les grosses doses ne sont pas habituellement employées en France, mais en Allemagne, on préconise des doses beaucoup plus considérables et c'est dans ces cas surtout qu'il faut surveiller l'azotémie et le fonctionnement rénal.

Enfin les lésions antérieures du foie ou du rein jouent vraisemblablement un rôle favorisant dans le déterminisme des accidents. Elles expliquent probablement les azotémies et les ictères survenus à la suite de doses modérées des sels d'acridine.

CHAPITRE III

Contribution personnelle à l'étude des fonctions hépato-rénales au cours de l'acridinothérapie

Les différentes observations cliniques que nous avons passées en revue dans notre premier chapitre, ainsi que les travaux expérimentaux que nous avons rapportés nous ont suggéré l'idée de contrôler les fonctions hépato-rénales chez un certain nombre de malades soumis au traitement par les sels d'acridine.

Il importe de faire remarquer, avant d'aller plus loin que les sujets chez qui nous avons pratiqué ces traitements ont tous été choisis parmi la clientèle habituelle des services de dermato-syphiligraphie. C'est dire par conséquent que nous n'avons réalisé ces injections que chez des malades atteints d'urétrites ou de complications gonococciques diverses. Ce furent soit des enfants (vulvo-vaginites des petites filles), soit des adolescents ou des adultes.

Tous en conséquence, ou la plupart du moins

étaient indemnes de tares viscérales notables, et dans ces conditions plus aptes à tolérer la médication acridinique que des malades atteints de maladies infectieuses dans lesquelles le fonctionnement hépato-rénal peut déjà être atteint par les affections en cause.

Les doses que nous avons été amenés à employer ont toujours été relativement faibles. Nous avons toujours débuté par 1/2 ou 1 cc. afin d'éprouver la susceptibilité du sujet, puis selon l'âge, nous avons progressivement atteint des doses plus élevées, sans avoir jamais dépassé chez l'adulte 5 cc. de la solution à 2 %, soit 0,10 cgr. de produit par injection. Nous nous sommes tenus par conséquent très au-dessous des doses préconisées par les auteurs allemands (1 cgr. par kgr.). D'autre part, nous avons rarement eu l'occasion de faire des séries de plus de 15 à 20 injections, ayant généralement dans les cas en question, atteint à ce moment le résultat thérapeutique désiré. Ceci peut également expliquer que nous n'ayons pas observé de phénomènes d'accumulation et par là d'intolérance. Nos doses totales moyennes étaient de 1 gr. 50 à 2 grammes par série.

Pour apprécier l'état fonctionnel du foie et du rein nous avons avant la première injection, mis en œuvre de façon constante les investigations suivantes :

1° Analyse détaillée des urines comportant :

- a) la diurèse totale dans les 24 heures ;
- b) le taux de l'urée dans l'urine ;
- c) recherche qualitative de l'albumine ;

d) recherche qualitative des pigments et des sels biliaires ;

e) Coefficient de Maillard (C. M.).

2° Dosage de l'urée dans le sang.

Ces examens ont été renouvelés périodiquement chaque semaine en ce qui concerne du moins le C. M. et l'azotémie ; par contre la recherche de l'albumine et des pigments biliaires a été pratiquée avant chaque nouvelle injection.

Nous n'avons pu malheureusement étudier l'élimination urinaire du produit que chez un petit nombre de malades. Celle-ci a été appréciée simplement à l'aide de l'examen macroscopique des urines (fluorescence).

Nous avons utilisé la gonacrine et la trypaflavine. Ces deux produits pratiquement identiques, diffèrent dans leur composition chimique. La gonacrine est le chlorure de 3-6-diamino-10 méthyl acridine, tandis que la trypaflavine est le chlorhydrate de 3-6-diamino-10-méthyl acridine.

Les conditions dans lesquelles nous nous sommes placés étant précisées nous allons donner maintenant un résumé succinct des observations que nous apportons :

OBSERVATION I

(Docteur GATÉ)

Ch... Adrien, 20 ans, entre salle Caillemer, le 18 janvier 1931, pour arthrite gonococcique du genou droit. A l'entrée le genou est extrêmement tuméfié, chaud, avec une énorme

distension des culs-de-sacs ; l'impotence est absolue. On a l'impression qu'il s'agit d'une forme grave.

On pratique l'immobilisation plâtrée ; on décide un traitement par la gonacrine.

Avant le traitement, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine, ni sels, ni pigments biliaires ; l'azotémie est de 0,38, le C. M. de 7,9.

Le 23, le 26, le 28 et le 30 janvier, le 2, le 6, le 9, le 11 et le 13 février on pratique une injection de 5 cc. de gonacrine à 2 %, soit 9 injections.

La diurèse reste la même au cours du traitement. L'azotémie passe par les chiffres suivants : 0,40, 0,50, 0,42, 0,50, 0,36.

Le C. M. passe à 6,4, 3,4, 2,4, 2,9, 7,4, 4,2.

L'urée de l'urine est de 4,54, 10,20, 10,67, 12,94, 9,65.

Le 16 février, le malade a un état excellent, le genou a repris son aspect et son volume normaux, tous les mouvements existent sans la moindre limitation.

Dans cette observation, il n'y a pas de modifications à retenir à aucun point de vue, si ce n'est un C. M. très bas à un moment donné avec alcalose des urines (p. H. 6,7). Le C. M. s'est relevé par la suite.

Le 3 mars, on retrouvait de la gonacrine dans les urines, le 24 il n'y en avait plus.

OBSERVATION II

Ch... Paul, 20 ans, entre salle Caillemier le 23 décembre 1930 pour rhumatisme gonococcique polyartculaire. Il s'agit de simples manifestations rhumatismales sans arthrite véritable. Le genou droit est légèrement tuméfié.

On décide un traitement par la gonacrine.

L'examen des urines, le 26 décembre, avant le traitement, donne une diurèse de 2500 cc. ; pas d'albumine, pas de sels

et de pigments biliaires. Le C. M. est 6,6 ; l'azotémie de 0,45 0/00.

Le 26 décembre 1930, le 2 janvier 1931, le 5, le 7, le 9, le 13, le 16 et le 19 janvier, on pratique en tout 9 injections de 5 cc. de gonacrine à 2 0/0.

L'azotémie passe successivement par les chiffres de 0,55, 0,45, 0,44 ; l'urée de l'urine varie entre 13,62 et 16,50 ; le C. M. est tour à tour de 5,6, 5,7, 6,4, 9,1.

Le 23 janvier, le malade part absolument guéri, ayant reçu sans dommage pour son foie et son rein, 9 injections de gonacrine, soit 0,90 centigrammes de gonacrine. Le malade n'a pas été revu au point de vue de l'élimination.

OBSERVATION III

(Docteur GATÉ)

G... Constantine entre salle Caillemer le 13 janvier 1931 pour orchite gonococcique droite traitée par la trypaflavine. Avant l'injection, l'azotémie est de 0,70, le C. M. de 7,85. Dans les urines, l'urée est de 20,88 par litre ; on ne constate ni albumine, ni sucre, ni pigments, ni sels biliaires.

Le 16, le 19, le 21, le 23, le 26, le 28, le 30 janvier, le 4, le 6, le 9 et le 16 février on pratique en tout 11 injections de 5 cc. de trypaflavine.

Le C. M. varie entre les chiffres suivants : 8,3, 10,6, 7,7, 9,8, 8,4, 10,9.

L'urée de l'urine varie entre les chiffres suivants : 30,6, 23,6, 18,20, 17,02, 13,62.

L'azotémie varie entre les chiffres suivants : 0,54, 0,58, 0,50, 0,50.

Au cours du traitement, on n'a relevé dans les urines ni sels, ni acides, ni pigments biliaires ; il n'y a pas eu d'albumine.

Le 21 on ne trouve plus de trypaflavine dans les urines. Cette orchite fut très améliorée. Aucune modification notable n'est relevée dans les réactions que nous avons recherchées.

OBSERVATION IV

(Docteur GATÉ)

Ch... Amara, 26 ans, entre salle Caillemier le 27 août 1931. Il présente une articulation du genou gauche douloureuse et grosse. Le genou droit est seulement douloureux. Il a un écoulement urétral.

On décide un traitement à la gonacrine. Avant la première injection, les urines ne présentent ni albumine, ni sucre, ni acides, ni sels, ni pigments biliaires ; le C. M. est à 3, l'urée de l'urine à 28,75, l'azotémie à 0,40. Le 29 août, le 2, le 7, le 14, le 21, le 26 septembre, le 5, le 10, le 12 octobre on pratique une injection de 5 cc. de gonacrine à 2 %. En tout, 8 injections.

L'urée de l'urine passe successivement par : 8,5, 5,1, 6,42, 7,56, 5,71, 4,77.

Le C. M. passe successivement par : 2,7, 12, 9,6, 6,9, 9,1, 12,5, 6,5.

L'azotémie passe successivement par : 0,20, 0,30.

Au cours du traitement, la diurèse n'a pas varié de son taux normal. Les urines n'ont rien présenté d'anormal.

Le malade quitte le service, guéri, le 14 octobre 1931.

L'élimination n'a pu être étudiée.

OBSERVATION V

(Docteur GATÉ)

Dja..., âgé de 22 ans, entre dans le service pour arthralgies et fluxions articulaires multiples survenues 15 jours après une blennorragie.

Les fluxions articulaires sont au maximum au niveau de l'index droit, du médus gauche, de l'épaule gauche. Les arthralgies siègent aux deux coudes, au genou gauche, à l'épaule gauche, aux articulations des gros orteils.

On décide un traitement avec la gonacrine.

Avant ce traitement, l'azotémie est à 0,25, l'urée de l'urine à 19,5, le C. M. à 9. Rien d'anormal dans les urines au point de vue de l'albumine, du sucre, des sels et des pigments biliaires.

Le 18 et le 20 juillet, le 3 août on pratique trois injections. En tout, 3 injections.

Les C. M. sont successivement à : 8,65, 3,37, 7.

L'urée de l'urine est successivement à : 13, 26,41, 18,25.

L'azotémie est à 0,26.

Les urines n'ont présenté ni sucre, ni albumine, ni sels, ni acides, ni pigments biliaires.

Le malade quitte le service le 20 août, après guérison.

OBSERVATION VI

(Docteur GATÉ)

V... Antoine, 19 ans entre à la salle Caillemer le 2 janvier 1931. Il présente une orchite gonococcique droite, datant d'une semaine et une urétrite depuis 15 jours.

On décide un traitement à la trypaflavine. Avant de l'entreprendre, l'azotémie est à 0,52, la diurèse, qui restera à ce chiffre durant tout le traitement, atteint 2500, l'urée de l'urine 23,83 et le C. M. 6,1. Les urines ne contiennent ni albumine, ni sels, ni pigments et acides biliaires.

Le 6, le 7, le 8, le 9, le 11, le 13, le 16 et le 19 janvier, on pratique une injection de trypaflavine de 5 cc. à 2 0/0.

L'azotémie est successivement à 0,54, 0,54.

L'urée de l'urine à 15,9, 17,5, 9,76.

Le C. M. à 5, 5, 5.

Les urines n'ont présenté ni albumine, ni acides, ni sels, ni pigments biliaires.

OBSERVATION VII

(Docteur GATÉ)

M... Georges, 32 ans, entre le 3 mars 1931 dans le service. Il présente une orchite droite datant de 15 jours, à la suite d'une urétrite datant d'un an.

On pratique un traitement à la trypalflavine.

Préalablement, les urines ne présentent rien d'anormal ; le C. M. est à 4,75. L'azotémie est à 0,29.

On pratique 7 injections.

Le C. M. est successivement à : 4,75, 8,18, 5.

L'azotémie est successivement à : 0,29, 0,22, 0,32.

L'urée de l'urine est successivement à : 11,92, 18,16, 12,37.

L'amélioration du malade est nette.

OBSERVATION VIII

(Docteur GATÉ)

P... Paul, 30 ans, entre le 27 février 1931, présente une orchite droite. On ne constate rien dans les urines avant le traitement. Le C. M. est à 3,6, l'urée de l'urine à 3,4 0/00, l'urée du sang à 0,39. On pratique 6 injections de gonacrène. Les C. M. ont été à 5,1, 7,3, 4,7. L'urée de l'urine à 5,45 et à 2,27.

OBSERVATION IX

(Docteur TOURNIAIRE)

Le maréchal des logis Cl..., du 54^e R. A. D., 23 ans, présente une arthrite gonococcique pseudo-phlegmoneuse, le 11^{er} août 1931. Il y a douleur intense dans le poignet gauche.

On réalise : 1^o la mobilisation précoce de l'article, passive et active ;

2° Des injections de gonacrine de 5 cc. de la solution à 2 0/0 tous les deux jours ;

3° Pendant une semaine, une injection quotidienne sous-cutanée de 20 cc. de sérum anti-gonococcique de l'Institut Pasteur.

Le malade reçoit 11 injections de gonacrine en tout. L'urétrite est guérie, l'arthrite également.

Les urines n'ont présenté ni sels, ni pigments biliaires ; le C. M. est de 6,97, l'urée sanguine de 0,20.

OBSERVATION X (Docteur TOURNIAIRE)

M..., 2^e classe, 21 ans, du 54^e R. A. D., présente une cystite gonococcique. Le malade reçoit, du 7 novembre 1930 au 3 décembre, 11 injections de gonacrine, à raison d'une injection tous les deux jours.

Le 4 décembre, le malade est guéri.

La diurèse est de 1500 cc. par jour. On ne trouve pas d'albumine, ni de sels, ni de pigments biliaires.

L'urée sanguine était de 0,20 centigrammes ; le C. M. de 5.

OBSERVATION XI (Docteur TOURNIAIRE)

M..., entre à l'infirmerie de l'hôpital de Modane le 19 octobre, pour orchio-épididymite. Le traitement acridinique est pratiqué tous les deux jours, du 19 octobre au 18 novembre.

L'amélioration est grande et rapide. L'examen des urines n'a rien révélé d'anormal,

OBSERVATION XII

(Docteur TOURNIAIRE)

L'adjudant F..., 54^e R. A. D., présente une blennorragie datant de 6 mois.

La recherche du gonocoque est positive. Du 29 novembre au 31 décembre, le malade reçoit 15 injections de gonacrine. Il s'agissait d'un ancien colonial, éthylique et paludéen. Il présentait des troubles digestifs continuels, un foie débordant de trois travers de doigt les fausses côtes. La rate n'était pas perçue, mais percutable.

Les urines contenaient de l'urobiline en quantité notable et pas d'albumine. Le C. M., le 30 novembre, était de 8,97. Au cours du traitement, le malade n'a pas accusé d'accroissement de ses troubles digestifs.

Le 10 mai 1931, le malade est convoqué. Sa blennorragie paraît complètement guérie. Les urines contiennent toujours de l'urobiline en quantité notable. Le C. M. est de 11,56.

OBSERVATION XIII

(Docteur TOURNIAIRE)

Ch..., 2^e classe, 54^e R. A. D., présente une blennorragie aiguë. Il reçoit 5 injections de gonacrine, du 10 au 26 décembre 1930. La guérison est rapide et s'est maintenue. Les urines ne présentent pas d'albumine, pas de sels ou de pigments biliaires. Le C. M. est de 3,10, l'azotémie de 0,31.

OBSERVATION XIV

(Docteur TOURNIAIRE)

S..., 2^e classe, 54^e A. A. D., vu pour la première fois le 10 décembre 1930. La blennorragie date de deux jours. Il reçoit, du 10 décembre 1930 au 26 décembre, 9 injections de gonacrine.

Il n'y a rien d'anormal dans les urines. Le C. M. reste à 5, l'azotémie à 0,25 cc. par litre.

OBSERVATION XV
(Docteur TOURNIAIRE)

Bill..., 2^e classe, 54^e R. A. D., a une blennorragie datant de 24 heures. Il reçut 9 injections de gonacrine. La guérison suivit. On ne constata rien dans les urines. Le C. M. était de 4,35 et l'urée sanguine de 0,30 cc. par litre.

OBSERVATION XVI
(Docteur TOURNIAIRE)

L... 2^e classe, 54^e R. A. D., présente une blennorragie aiguë datant de deux jours. Du 11 avril 1931 au 30 avril 1931, il a reçu 10 injections de gonacrine à 2 0/0.

La guérison est survenue.

Le C. M. était de 5,71 et l'urée sanguine de 0,40.

Dans ses observations, M. le Médecin-Capitaine Tourniaire n'a pas contrôlé hebdomadairement le C. M. et l'azotémie. Il s'est borné de pratiquer ces épreuves une fois au cours du traitement. Ses malades n'ont présenté aucun trouble de leurs fonctions hépato-rénales, chose curieuse, un adjudant colonial, dont nous rapportons l'observation (XII), atteint de gros foie et de troubles hépatiques, n'a pas vu ses troubles s'accroître par l'application du traitement acridinique.

Envisageons maintenant trois observations de fillettes atteintes de vulvites gonococciques,

OBSERVATION XVII

(Docteur GATÉ)

M... Robertine, âgée de 6 ans, rentre dans le service du Docteur Gaté le 24 juin 1931, pour vulvite gonococcique. L'enfant est mise à la gonacrine ; on fait 8 injections de $\frac{1}{2}$ cc., 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, $2\frac{1}{2}$, $2\frac{1}{2}$, $2\frac{1}{2}$, 3 cc. de solution à 2 0/0.

Au cours de ce traitement dont l'efficacité a été nulle, avant toute injection, nous avons relevé une azotémie de 0,41, une urée de l'urine de 2,88 et un C. M. de 7,34.

Après la première injection, l'azotémie a été de 0,36, tandis que l'urée de l'urine, quelques jours après l'injection, était successivement de 10,25, de 8,65, de 11,3, 5,4, 10,9, 15,30, 16,41.

Le C. M. passait par les chiffres suivants : 9,31, 9,22, 7,8, 7,6, 3, 5,6, 4,1.

OBSERVATION XVIII

(Docteur GATÉ)

M.. Paulette. Atteinte de vulvite gonococcique, présente, avant le traitement par la gonacrine, une azotémie urinaire à 7,37, un C. M. à 14,7, les urines n'ont rien d'anormal. On pratique chez elle, d'ailleurs sans résultats appréciables, cinq injections de gonacrine aux doses fractionnées déjà relatées dans l'observation précédente.

On relève dans la recherche de l'urée de l'urine les chiffres suivants : 7,37, 25, 12,48, 15,4, 7. Le C. M., de son côté, donne des chiffres de 11,7, 15,1, 5, 6,6 et 10. On remarque dans cette observation des C. M. élevés et des taux d'urée de l'urine également élevés, les uns et les autres n'ont été, d'ailleurs, que transitoires. Les urines sont restées normales.

OBSERVATION XIX

(Docteur GARÉ)

Claire R..., 2 ans, est atteinte d'une vulvite gonococcique rebelle, ainsi que d'une arthrite tarso-métatarsienne.

On pratique une première injection de 1/2 cc. de gonacrine, le 11 mars, après l'injection, l'urée de l'urine est à 7,04 et le C. M. à 26,8.

Le 13 mars on fait une injection nouvelle, l'urée de l'urine est à 10 et le C. M. à 11.

Le 17 mars, le C. M. remonte à 26 ; on a 0 gr. 30 d'albumine et des acides et sels biliaires dans les urines.

Le 19 mars, nouvelle injection, on trouve un C. M. à 17,3, 0,30 d'albumine et des acides et sels biliaires.

On arrête le traitement.

Le 23 mars, le C. M. est à 20. Il n'y a plus d'albumine, mais des traces d'acides et pigments biliaires dans les urines.

Le 25 mars, le C. M. est tombé à 9,9 et les urines sont normales.

A propos de cette observation, dans laquelle nous avons eu la surprise d'enregistrer un C. M. élevé (26,8) à la suite de la première injection, il est nécessaire d'ouvrir ici une parenthèse. Ayant omis de faire procéder à cette épreuve avant la première injection de gonacrine (dans l'incertitude où nous nous trouvions de pouvoir la réaliser), nous avons pensé tout d'abord que ce C. M. était en relation directe avec la thérapeutique instituée. Mais ayant pu procéder à des C. M. chez des enfants témoins soumis au même régime, atteints soit de vulvites soit de dermatoses (pour éliminer le facteur fermentation urinaire et alcalose consé-

cutive), nous avons obtenu les résultats suivants : la première à un C. M. à 18,7; la 2° à 8,3; la 3° à 12,3; la 4° à 25,4.

Nous croyons donc que la gonacrine n'était pas en cause, ainsi qu'en ont témoigné les chiffres ultérieurs du C. M. (9,9). Nous ne sommes pas qualifiés pour donner de ces faits une explication satisfaisante et tenons seulement à souligner ici l'absence de corrélation qui semble exister dans ces cas entre les C. M. élevés et l'acridinothérapie.

En résumé, sur dix-neuf observations nous avons eu une seule fois des troubles précis des fonctions hépato-rénales. Ces troubles survinrent dès la troisième injection de gonacrine et consistèrent en albuminurie transitoire et subictère avec pigments et sels biliaires dans les urines.

En dehors de cette observation isolée, la tolérance du produit fut remarquable. Aux doses habituelles il s'est montré d'une grande inocuité. Bien plus chez un malade éthylique, vieux colonial, présentant des troubles digestifs et de l'urobiline dans les urines avant le traitement, on n'a constaté après son installation et durant son cours aucune aggravation de ces troubles. Dans notre service de la crèche on nous a même signalé deux cas où deux enfants traités par la trypaflavine avaient vu leur état général s'améliorer sensiblement au cours du traitement.

On pourra nous objecter :

1° La modicité des doses et le petit nombre d'injections composant chaque série. Nous ferons remarquer que dans les cas qui nous occupaient (affections gonococciques) ces doses se montrèrent suffisantes. En effet l'arrêt de traitement fut décidé le plus souvent en raison de la guérison du malade. Dans quelques cas cependant (vulvo-vaginites) c'est au contraire l'échec complet après 18 à 20 injections qui nous incita à ne pas prolonger cette thérapeutique dont l'inefficacité était démontrée. Dans tous les cas en somme la continuation du traitement, pour des raisons diverses, est devenue inutile et nous ne nous sommes pas cru autorisés à le prolonger à seule fin d'apprécier la tolérance à long terme du médicament et d'étudier les phénomènes d'accumulation qui auraient pu se produire.

2° Il y a en second lieu une question de terrain. Dans les affections auxquelles nous nous sommes adressés, il s'agit habituellement d'adultes vigoureux et non tarés, offrant par conséquent une résistance infiniment plus grande que celle des malades des services de médecine générale soumis à l'acridinothérapie (typhoïdes, broncho-pneumonies, etc...).

Il est indiscutable que dans ces cas le thérapeute se trouve placé dans des conditions toutes différentes : d'une part en effet il est amené, s'il veut atteindre un résultat thérapeutique notable à mettre en œuvre des doses de sels d'acridine plus considérables et proportionnées en quelque sorte à la gravité de l'affection qu'il traite ; d'autre part il a affaire à un sujet dont la résistance organique peut être déjà compromise par l'infection qu'il s'agit précisément de combattre.

Il n'est pas impossible de supposer que les sels d'acridine qui s'avèrent inoffensifs en dermatologie puissent le devenir ailleurs dans d'autres conditions. Rappelons à ce sujet que les accidents signalés concernent presque toujours des cas de médecine générale. Mais en ce qui nous touche nous ne pouvons nous en rapporter qu'aux conclusions très favorables qui se dégagent de nos observations. Après d'autres auteurs nous pensons que les sels d'acridine, sous réserve d'une surveillance minutieuse des fonctions hépato-rénales, constituent une arme thérapeutique facilement maniable et habituellement inoffensive.

Conclusions

Inspirés par les travaux cliniques et les recherches expérimentales récentes sur la toxicité des sels d'acridine, nous nous sommes proposés d'étudier chez un certain nombre de malades exempts de tare antérieure les fonctions hépatiques et rénales au cours de l'acridinothérapie.

I. — Les conclusions auxquelles nous sommes arrivés sont celles d'une innocuité habituelle du produit. Elles sont valables seulement chez les sujets jeunes, enfants ou adultes, non tarés malades habituels des services de dermato-syphiligraphie.

Dans les conditions habituelles de doses, le produit est remarquablement toléré. Une seule fois chez un enfant nous avons observé de l'albumine et une atteinte hépatique transitoires.

II. — Nous pensons cependant que cette tolérance habituelle du produit ne doit pas nous inciter à relâcher en l'occurrence la surveillance de ces malades. Il est de toute nécessité de s'assurer avant le début du traitement, que le foie et le rein ne sont pas lésés, et de contrôler les urines au double point de vue

de la présence possible d'albumine, de pigments ou de sels biliaires, du Coefficient de Maillard et de l'élimination du produit. Des retards nets constatés dans celle-ci, peuvent faire redouter l'accumulation.

III. — Dans ces conditions, la gonacrine et la tryptaflavine restent des armes thérapeutiques très maniables, dont il n'y a pas lieu en vertu d'une appréhension aveugle de priver les malades qui en sont justiciables.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, NICOLAS.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 23 Novembre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE

Bibliographie

- ACHARD, LEBLANC et ROUILLARD. — Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1914, N° 89.
- ACHITOR (Elie). — Un cas d'urémie tryptaflavinique. *Progrès Médical*, 14 mars 1931.
- BESNARD (René) et TASSIN (M.). — Un cas de mort par ictère grave après injection de dérivé acridinique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séances du 12 décembre 1930, N° 35.
- BOHLAND (K.). — Applications intraveineuses de la tryptaflavine injectable dans les maladies infectieuses. *Médiz. Klinik*, N° 46, 1919.
- BRULÉ et LENÈGRE. — Grandes azotémies au cours des fièvres typhoïdes traitées ou non par la tryptaflavine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 34. Séance du 5 décembre 1930.
- DRUDIN. — Traitement de la blennorragie par la gonacrine. *Thèse de Paris*, 1926.
- DAVIS et HARREL. — L'acriflavine dans le traitement de la blennorragie. *Jornal of Urology*, août 1918, et *Britisch Medical Journal*, 1919, p. 352.
- DESCHAMP (P. N.). — Traitement de l'endocardite maligne à marche lente. *Pratique Médicale Française*, janvier 1930, p. 49.

- GORCE. — *Thèse de Lyon*, 1927. Gonacrine.
- JAUSION (H.), DIOT (Ed.) et VAUREXAKIS (N.). — Essai de chimiothérapie intraveineuse de la blennorrhagie par le chlorhydrate de diamino-méthyl accridine. *Bull. Ac. Méd.*, 1925.
- JAUSION et VAUCÉL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la gonococcie. *Paris Médical*, N° 13, 13 février 1926.
- KISTIAKOWSKY. — Traitement de la blennorrhagie par les injections intraveineuses de trypaflavine.
- LEMOINE (Jean). — Contribution à l'étude de la trypaflavine. *Thèse Paris*, 1926.
- LEVRAT, BADINAND. — Société de Biologie de Lyon, octobre 1930.
- LENZ. — Untersuchungen über die pharmacologischen elementarwirkungen in der acridin und acridinium gruppe Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, 1921, p. 195.
- LIENGME. — La toxicité de la trypaflavine. *Schweitz. Med. Wochenschrift*, 21 septembre 1929, N° 38.
- LEMIERRE (A.). — A propos des azotémies contractées après les injections de trypaflavine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Jaris*, N° 34, 1930.
- MUCCI (Antonio). — La trypaflavine dans le traitement de la blennorrhagie. Travail de la clinique dermo-syphiligraphique de l'Université de Rome. *Giornale italiano di dermatologia*, Vol. LXIX, fasc. I, février 1928. *Analyse des Annales*, D. 1, 1928, p. 641.

- MARCOZZI (Aldo). — Mécanisme d'action du traitement acridinique dans l'infection gonococcique, travail de la clinique dermo-syphiligraphique de l'Université de Pise. Vol. III, fasc. III, février 1928.
- PARADIS. — *Archives des maladies des reins*, 1930, p. 1925.
- RICHTET fils (Ch.) et COUDER (R.). — Deux cas d'azotémie tryptaflavinique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 32, année 1930.
- ROCHE (de Grenoble). — L'azotémie sans lésions rénales. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, N° 9, 25 juillet 1930.
- SALVATORE DI VIGHI. — *Progressee di Terapia*, N° 11, Naples, 1926.
- SOUTTER. — *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1926.
- SYNGHELAKIS. — *Annales des maladies vénériennes*, 1926.
- WILLISCH. — *Klin. Therap. Woch*, Berlin, 1920, XXVII.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I ^{er} . — Histoire des accidents hépato-rénaux relevés en clinique.....	13
CHAPITRE II. — Recherches expérimentales récentes à propos de la toxicité de la trypanflavine.....	27
CHAPITRE III. — Contribution personnelle à l'étude des fonctions hépato-rénales au cours de l'acridino- thérapie	37
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	55



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

oo oo IMPRIMEURS - ÉDITEURS oo oo

oo 42, QUAI GAILLETON, 42 oo

oo oo oo oo LYON oo oo oo oo



